

**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND****PRIORITY  
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

REC'D 25 SEP 2000	
WIPO	PCT

DE 00/02390

10/031198

E J K N

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung****Aktenzeichen:**

199 34 088.9

**Anmeldetag:**

15. Juli 1999

**Anmelder/Inhaber:**

Schering Aktiengesellschaft, Berlin/DE

**Bezeichnung:**Neue C-19-halogensubstituierte Steroide der  
Androst-9(11)-en-Reihe, Verfahren zu ihrer Herstel-  
lung sowie ihre Verwendung**IPC:**

C 07 J, A 61 K



Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 29. August 2000  
Deutsches Patent- und MarkenamtDer Präsident  
Im Auftrag

Agurks

## Neue C-19-halogensubstituierte Steroide der Androst-9(11)-en-Reihe, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung

Die Erfindung betrifft neue C-19-halogensubstituierte Steroide der Androst-9(11)-en-Reihe, nämlich 17 $\beta$ -Hydroxy-19-halogen-androsta-4,9(11)-dien-3-one der allgemeinen Formel I, und Verfahren zu ihrer Herstellung. Des weiteren ist die Verwendung der neuen radiohalogen-markierten Verbindungen der Formel I, als Radiopharmaka Gegenstand der Erfindung. Besonders bevorzugt können diese Verbindungen zu diagnostischen Untersuchungen der Prostata dienen.

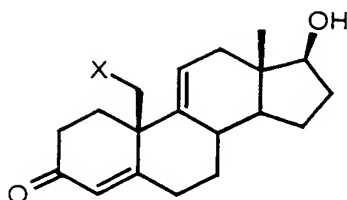
Darüberhinaus betrifft die Erfindung die Verwendung der nichtmarkierten Verbindungen der Formel I als Ausgangsprodukte zur Herstellung von neuen biologisch wirksamen 5 $\beta$ -substituierten Androst-9(11)-enen der allgemeinen Formel II und der neuen 6 $\beta$ ,19-Cycloandrosta-4,9(11)-diene der Formel III sowie Verfahren zu deren Herstellung und Verwendung.

Der prinzipielle Ansatz, durch radioaktive Markierung von Testosteron (17 $\beta$ -Hydroxyandrost-4-en-3-on) diagnostisch und therapeutisch nutzbare Agentien zu entwickeln, ist literaturbekannt (S.J. Brandes and J.E. Katzenellenbogen, *Nucl.Med.Biol.* 15, 53-67, 1988). Die bisher verwendeten Testosteronderivate haben jedoch vornehmlich wegen unzureichender Gewebselektivität und metabolischer Instabilität keinen Eingang in die klinische Praxis gefunden.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es deshalb, neue und für radiodiagnostische Verfahren besser geeignete Verbindungen zu finden.

Es wurden neue 17 $\beta$ -Hydroxy-19-halogen-androsta-4,9(11)-dien-3-one der allgemeinen Formel I gefunden, die sich durch eine überraschend hohe Affinität zum Androgenrezeptor auszeichnen

Formel I



I

in der

X = einen Halogen- oder Radiohalogenrest darstellt, vorzugsweise Br, I,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{82}\text{Br}$ , oder  $^{77}\text{Br}$ .

Ein bevorzugtes Radiopharmakon stellt die Verbindung 17 $\beta$ -Hydroxy-19- $^{125}\text{I}$ -androsta-4,9(11)-dien-3-on dar. Auch die Verbindungen 17 $\beta$ -Hydroxy-19-iod-androsta-4,9(11)-dien-3-on und 19-Brom-17 $\beta$ -hydroxy-androsta-4,9(11)-dien-3-on zeigen eine hohe Affinität zum Androgenrezeptor.

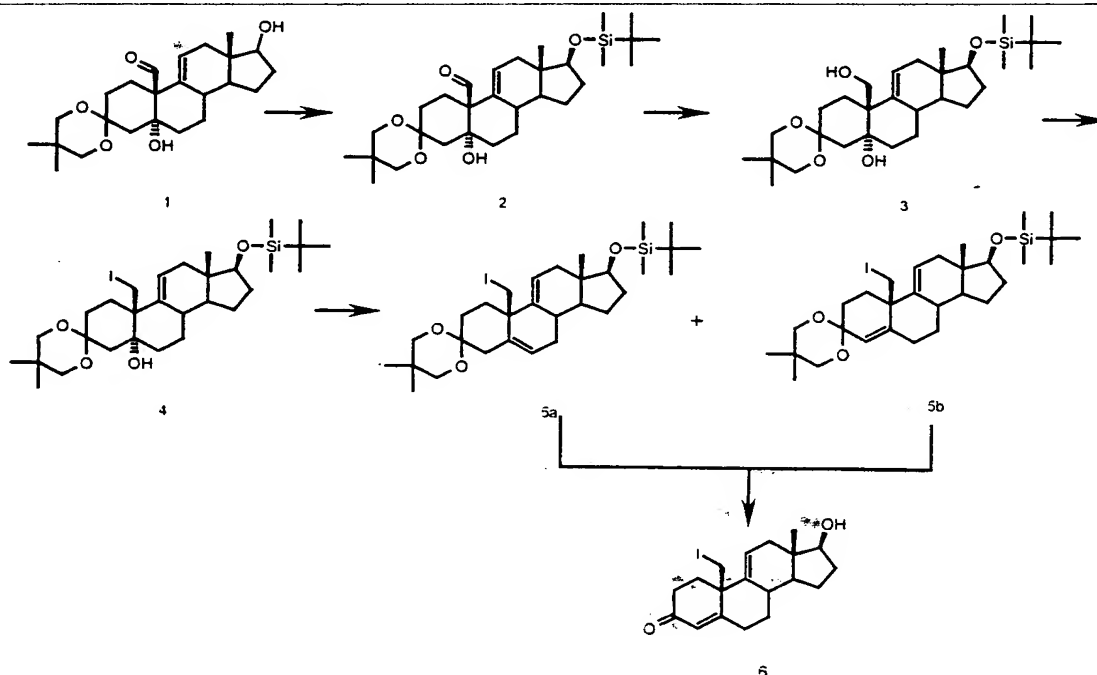
Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind insbesondere in Form der radiohalogen-markierten Derivate zur diagnostischen Verwendung geeignet, vorzugsweise zur bildlichen Darstellung der Prostata und zur Früherkennung pathophysiologischer Veränderungen derselben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden sich von bekannten Derivaten des Testosterons (J.N. Wright et al., *J.Chem.Soc. Perkin I* **1989**, 1647-1655) durch eine 9(11)-Doppelbindung. Dieses Strukturelement eröffnet die Möglichkeit, eine funktionelle Gruppe an C-19 durch ein Verfahren einzuführen, das sich von den Standardmethoden zur Funktionalisierung einer C-19-Methylgruppe (J. Kalvoda et al., *Helv.Chim.Acta* 46, 1361, **1963** und M. Akhtar and D.H.R. Barton, *J.Am.Chem.Soc.* 88, 1528, **1964**) vorteilhaft unterscheidet.

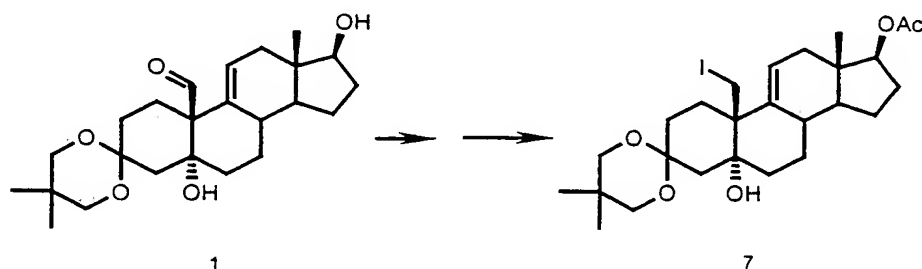
Die Herstellung der erfindungsgemäßen 17 $\beta$ -Hydroxy-19-halogen-androsta-4,9(11)-dien-3-onen der allgemeinen Formel I erfolgt gemäß Anspruch 4, die abhängigen Ansprüche 5 bis 8 sind Vorzugsvarianten.

Nachfolgendes Schema 1 zeigt den erfindungsgemäßen Syntheseweg am Beispiel von 17 $\beta$ -Hydroxy-19-iod-androsta-4,9(11)-dien-3-on auf.

Schema 1



Ausgangsmaterial ist der literaturbekannte Aldehyd 1 (3,3-(2,2-Dimethyltrimethylendioxy)-10 $\beta$ -formyl-androst-9(11)-en-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol - G. Neef et al., *Tetrahedron* 49, 833-840, 1993), der zur Herstellung des C-19-Iodids 7 verwendet wurde.



Überraschenderweise ist die bekannte Verbindung 7 zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Endproduktes der Formel I aber nicht geeignet. Unter den Bedingungen der üblichen Deketalisierung/Dehydratisierung sowie der

anschließenden Esterverseifung an C-17 bleibt die C-19-Iodsubstitution nicht erhalten.

Nur das im Schema 1 skizzierte Verfahren gewährleistet die Herstellung der Endprodukte in hoher Ausbeute und Reinheit und gestattet die Synthese der Zielverbindungen der allgemeinen Formel I.

---

In einem ersten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens wird zunächst die C-17 $\beta$ -Hydroxygruppe durch Silylierung unter Bildung des Zwischenprodukts 2 geschützt. Mit hydridübertragenden Reagenzien wie z. B. mit Natriumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid, wird die Verbindung 2 in an sich üblicher Weise zum Alkohol 3 reduziert. Unter den von Neef et al. (*Tetrahedron* 49, 833, 1993) beschriebenen Bedingungen wird der Alkohol 3 dann weiter zum Iodid 4 umgesetzt, wobei nur ein geringer Überschuß an elementarem Iod zur Reaktion verwendet werden muß. Insbesondere bei der Durchführung des Verfahrens unter Übertragung der Reaktionssequenz zu radioaktiv markierten Endverbindungen ist dies als besonderer Vorteil anzusehen.

Obwohl prinzipiell vorstellbar, kann das Iodid 4 nicht durch Behandlung mit Säure in einem einstufigen Prozeß direkt in das Endprodukt 6 der allgemeinen Formel I umgewandelt werden. Für den Erfolg des Verfahrens ist das schrittweise Vorgehen des erfindungsgemäßen Verfahrens essentiell.

So wird zunächst unter Standardbedingungen (z.B. mit Thionylchlorid/Pyridin) eine Wasserabspaltung vorgenommen, die zur Bildung eines Gemisches der Doppelbindungsisomeren 5a und 5b führt. In einem separaten Folgeschritt wird das Gemisch 5a,b ohne vorherige Trennung dann sauber in die Zielverbindung 6 (Formel I mit X = I) überführt. Dieser abschließende Syntheseschritt, der die Spaltung der 3-Ketalgruppierung und die Silyletherspaltung an C-17 $\beta$  beinhaltet, wird vorzugsweise mit einer starken Protonensäure wie Trifluoressigsäure oder Schwefelsäure durchgeführt.

Die am Beispiel von Iod für den Rest X der allgemeinen Formel I dargestellte Synthese wird ebenfalls für die Herstellung des Bromids bzw. der radioaktiv markierten Halogenide in analoger Weise durchgeführt.

Durch die Verwendung nahezu stöchiometrischer Mengen der Halogene, insbesondere bei Verwendung von Radiohalogenen, wird das erfindungsgemäße Verfahren nicht nur kostengünstig und umweltschonend, sondern es gestattet auch die Herstellung von Endverbindungen mit hoher spezifischer Aktivität.

Die Substanzen der allgemeinen Formel I binden trotz eines voluminösen Halogensubstituenten an der C-19-Position mit hoher Affinität an den Androgenrezeptor.

Aufgrund ihrer biochemischen und pharmakokinetischen Eigenschaften sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung in diagnostischen Verfahren hervorragend geeignet.

So zeigt z.B. das Iodid 6 (Formel I, X=I) mit einem  $IC_{50}$ -Wert von 57 nmol/l zwar eine leichte Abschwächung der Bindungsaffinität im Vergleich zum Referenzstandard ( $^3H$ -Methyltrienolon R 1881), bleibt aber in einer Größenordnung, die ein hohes Maß an spezifischer Bindung an den humanen Androgenrezeptor im Prostatagewebe zeigt.

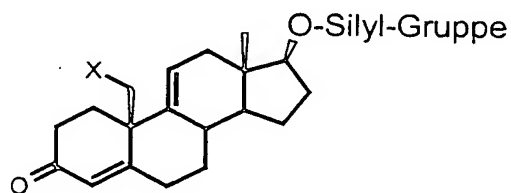
Die bildliche Darstellung der Prostata verlangt jedoch nicht nur ein hohes Maß an spezifischer Bindung, sondern erfordert auch fehlende oder deutlich verminderte Bindung an Transportproteine im Serum (S.J. Brandes and J.E. Katzenellenbogen, *Nucl.Med.Biol.* 15, 53-67, 1988). Maßgebliches Serumprotein für den Transport von Androgenen ist SHBG (Steroid Hormone Binding Globulin). Die SHBG-Affinität des Iodids 6 gegenüber dem Standard DHT ( $5\alpha$ -Dihydrotestosteron) ist um den Faktor 197 vermindert. Damit ist eine weitere Voraussetzung für die kontrastreiche Abbildung androgenrezeptor-haltiger Gewebe erfüllt.

Gegenstand der Erfindung ist deshalb auch die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I als Diagnostika gemäß der Ansprüche 9 und 10. Ein

bevorzugter Einsatz erfolgt zur bildlichen Darstellung der Prostata und zur Früherkennung pathophysiologischer Veränderungen derselben.

Neben der Verwendung für diagnostische Zwecke sind die erfindungsgemäßen nichtmarkierten Verbindungen der Formel I auch wertvolle Ausgangsprodukte zur Herstellung neuer, ungewöhnlich substituierter Steroide gemäß Anspruch 11.

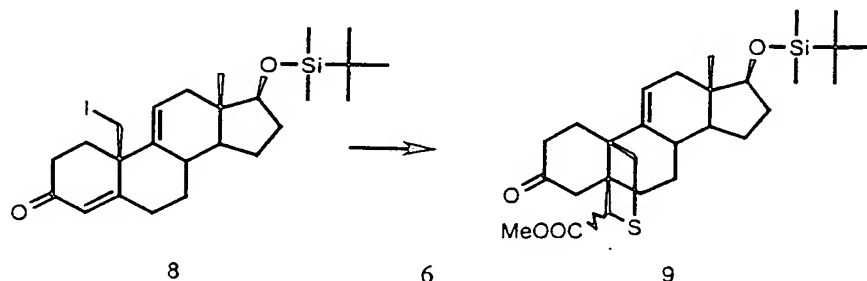
So führt die Silylierung der 17 $\beta$ -Hydroxy-Gruppe der erfindungsgemäßen C-19-halogensubstituierten Steroide der Androst-9(11)-en-Reihe zu einem 17 $\beta$ -Silylether der allgemeinen Formel Ia



Ia

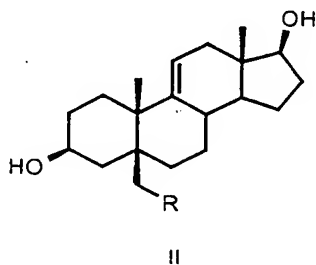
in der X = Halogen, ausgewählt aus Br, I bedeutet und der ein wichtiges Zwischenprodukt für die weitere Synthese in einem sogenannten Tandemprozess zu den neuen Verbindungen der allgemeinen Formel II darstellt. Darüberhinaus finden die Zwischenprodukte der Formel Ia Verwendung zur Herstellung der neuen 6 $\beta$ ,19-Cycloandrosta-4,9(11)-diene der allgemeinen Formel III.

So führt, am Beispiel des 17 $\beta$ -(tert.-Butyltrimethylsilyloxy)-19-iod-androsta-4,9(11)-dien-3-ons 8 dargestellt, die Umsetzung mit Mercaptoessigsäuremethylester in Gegenwart einer geeigneten Base zur Bildung eines thia-verbrückten Derivats 9. Ausgangsprodukte können ebenso die anderen nichtmarkierten 17 $\beta$ -silylierten C-19-Halogenderivate sein.



Auf diese Weise wird die funktionelle Gruppe an C-19 genutzt, um eine C-C-Verknüpfung mit der tertiären Position C-5 zu erreichen. Bekanntermaßen ist die stereoselektive Einführung funktioneller Gruppen in die tertiären Positionen des Steroidgerüsts ein Problem der präparativen Chemie, für das generelle Lösungen nicht zur Verfügung stehen. So ist zwar die Einführung einer 5 $\beta$ -Methylgruppe durch Umsetzung von Testosteron mit metallorganischen Reagenzien bekannt (z.B. C. Petrier et al., *Tetrahedron Lett.* 25, 3463, 1984), eignet sich jedoch nicht zur Einführung höherer Alkylsubstituenten oder funktionell substituierter Alkylgruppen.

Das thia-verbrückte Derivat 9 wird dann zu Verbindungen der allgemeinen Formel II umgesetzt



mit einem Rest R in der Bedeutung von:

$R = -(CH_2)_n-CH_2-R^1, -(CH_2)_n-CH_2-OR^1, -(CH_2)_n-CH_2-OCOR^1, -(CH_2)_n-CH_2-SR^1,$   
 $-(CH_2)_n-CH_2-NR^1R^2, -(CH_2)_n-CHO, -(CH_2)_n-CN$

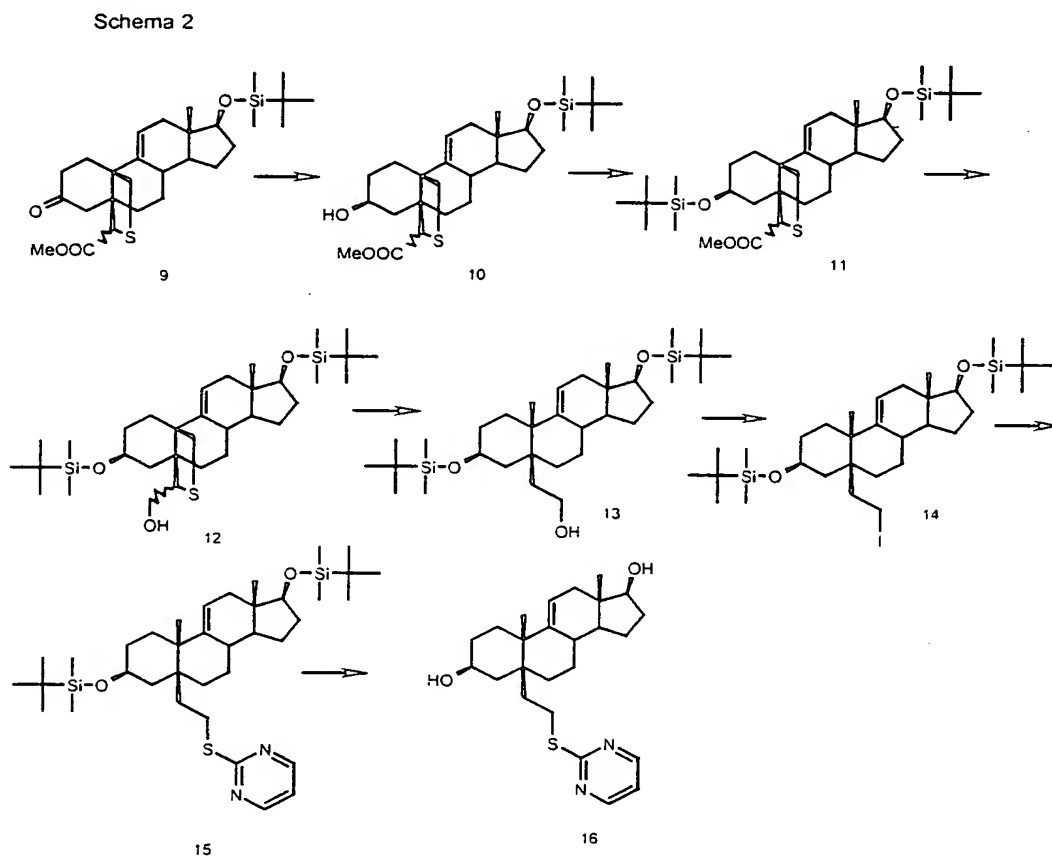
worin n die Werte von 0-5 annehmen kann und die Reste  $R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 18 C-Atomen stehen, wobei dieser Rest gegebenenfalls zusätzliche funktionelle Gruppen und carbocyclische oder heterocyclische Ringelemente enthalten kann.

Nach den in der Literatur beschriebenen Erfahrungen aus der Normalreihe (9(11)-gesättigt) ist das Resultat der Umsetzung des silylierten Halogenids Ia, z.B. des Iodids 8 mit Mercaptoessigsäuremethylester nicht vorhersehbar gewesen. Wie von Halpern et al. (*Steroids* 4, 1-30, 1964), Santaniello and Caspi (*J. Steroid Biochem.* 7, 223-227, 1976) und Wright et al. (*J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1989, 1647-1655) beschrieben, ist die nukleophile Substitution an C-19 in Gegenwart des 3-Oxo-4-en-Strukturelements äußerst erschwert und führt vorwiegend zu Gerüstumlagerungen.



Umso überraschender ist der glatte Verlauf der Reaktion einer Verbindung der Formel Ia  $\rightarrow$  thia-verbrücktes Derivat 9, der mechanistisch als nukleophiler Halogen-Schwefelaustausch mit nachfolgender Michael-Addition zu deuten ist (Tandemprozeß).

Schema 2 verdeutlicht einen beispielhaften Syntheseweg:



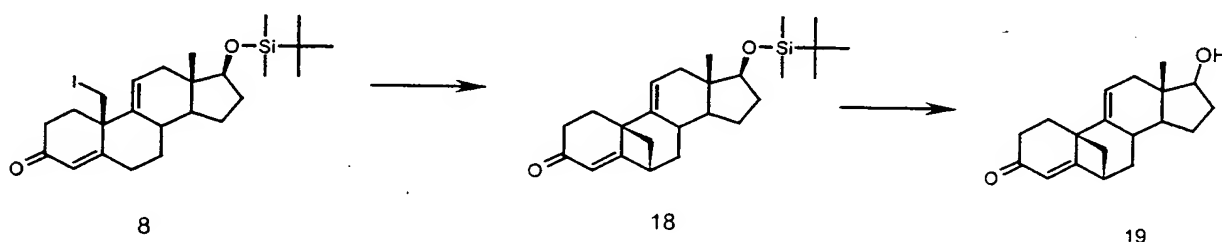
Das durch Schema 2 beschriebene Verfahren bietet eine Reihe von Möglichkeiten, Derivate der allgemeinen Formel II herzustellen. Es ist offensichtlich, daß z. B. die Zwischenprodukte 13 und 14 eine Fülle von Verbindungen zur Herstellung solcher neuer Steroide ergeben.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II sind eine neue Klasse antiandrogen wirksamer Steroide und eignen sich damit zur Behandlung androgen-abhängiger Erkrankungen (Prostatakarzinom, Prostatahyperplasie).

Gegenstand der Erfindung sind deshalb auch die Verbindungen der allgemeinen Formel II gemäß Anspruch 12, Verfahren zu ihrer Herstellung gemäß Anspruch 13 und ihre Verwendung gemäß Anspruch 14.

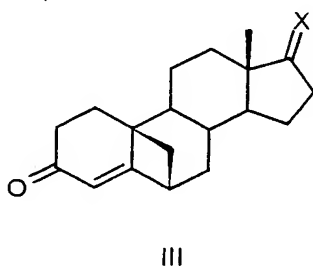
Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel III werden gemäß Anspruch 17 aus dem 17 $\beta$ -Silylether der allgemeinen Formel Ia hergestellt.

So führt die Behandlung des silylierten Iodids 8 der allgemeinen Formel Ia mit einer nicht-nukleophilen Base (z.B. Natriumhydrid, Triethylamin, Fluorid) in einem aprotischen Lösungsmittel (z.B. THF, DMF) zur Bildung des Cyclosteroids 18.



Nach konventioneller Silyletherspaltung (Tetrabutylammoniumfluorid) entsteht das neue Testosteronderivat 19, das 17 $\beta$ -Hydroxy-6 $\beta$ ,19-cycloandrosta-4,9(11)-dien-3-on. Durch Standardverfahren (Veresterung, Veretherung, Oxidation) wird 19 in einfacher Weise in weitere Verbindungen der allgemeinen Formel III umgewandelt, die sich durch Aromatase- und 5 $\alpha$ -Reduktasehemmwirkung auszeichnen.

Gegenstand der Erfindung sind demzufolge auch die neuen 6 $\beta$ ,19-Cycloandrostadiene der Formel III des Anspruchs 16, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung gemäß Anspruch 21.



worin

X = O oder die Gruppierung  $17\beta\text{-OR}$ ,  $17\alpha\text{-H}$  ist, mit R in der Bedeutung von H, C1-C10-Alkyl, C1-C10-Acyl, wobei sich der Acylrest von einer aliphatischen oder aromatischen Carbonsäure ableitet.

Außerdem sind Gegenstand der Erfindung die  $17\beta$ -Silylether der allgemeinen Formel Ia, die als Zwischenprodukte aus den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I entstehen und gemeinsame Ausgangsprodukte für die neuen  $5\beta$ -substituierten Steroide der allgemeinen Formel II und die  $6\beta,19$ -Cycloandrostadiene der Formel III sind.

Von der Erfindung umfaßt werden auch pharmazeutische Mittel gemäß Anspruch 24, die als aktiven Bestandteil mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I, II und/oder III enthalten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne sie darauf zu beschränken.

### Beispiel 1: 17 $\beta$ -Hydroxy-19-iod-androsta-4,9(11)-dien-3-on

- a. 17 $\beta$ -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3,3-(2,2-dimethyl-trimethylenedioxy)-10 $\beta$ -formyl-androst-9(11)-en-5 $\alpha$ -ol (2)

Eine Lösung von 5,0 g (12,4 mmol) 3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylenedioxy)-10 $\beta$ -formyl-androst-9(11)-en-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol wird nach Zusatz von 3,43 g (50,4 mmol) Imidazol und 4,46 ml (14,7 mmol) einer 3,3M Lösung von tert.-Butyldimethylchlorsilan in Hexan 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung verdünnt man mit Wasser und extrahiert mit Ethylacetat. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat 1:9 erhält man 5,60 g (87,0% d. Th.) des Silylethers vom Schmp. 168-170 $^{\circ}$  C (Hexan),  $[\alpha]_D -179,3^{\circ}$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 0,5).  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0,61 ppm (s, 3H, H-18); 0,87 (s, 9H, Si-tBu); 0,93 u. 0,94 (2s, je 3H, ketal-Me); 3,63 (t, J = 8 Hz, 1H, H-17); 4,45 (s, 1H, OH); 5,62 (m, 1H, H-11); 9,07 (s, 1H, CHO).

- b. 17 $\beta$ -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3,3-(2,2-dimethyl-trimethylenedioxy)-androst-9(11)-en-5 $\alpha$ ,19-diol (3)

Eine Lösung von 2,58 g (4,97 mmol) des unter a. erhaltenen Produkts in 26 ml THF und 26 ml Methanol wird bei 0 $^{\circ}$  C mit 211 mg (5,57 mmol) Natriumborhydrid versetzt und 1,5 h bei 0 $^{\circ}$  C gerührt. Nach erneuter Zugabe von 105 mg (2,78 mmol) NaBH<sub>4</sub> wird weitere 75 min bei 0 $^{\circ}$  gerührt, die Reaktionsmischung anschließend in Eiswasser eingerührt und mit Ethylacetat extrahiert. Das kristalline Rohprodukt (2,46 g, 95% d. Th.) wird ohne weitere Reinigung in die Folgestufe eingesetzt.  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0,67 ppm (s, 3H, H-18); 0,87 (s, 9H, Si-tBu); 0,93 u. 0,99 (2s, je 3H, Ketal-Me); 3,41 – 3,73 (m, 7H, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>O, H-17); 4,51 (s, 1H, 5 $\alpha$ -OH); 5,45 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-11).

- c. 17 $\beta$ -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3,3-(2,2-dimethyl-trimethylenedioxy)-19-iod-androst-9(11)-en-5 $\alpha$ -ol (4)

Zu einer Lösung von 16,07 g (30,9 mmol) des nach Beispiel 1b hergestellten Alkohols in 225 ml THF gibt man bei Raumtemperatur 20,72 g (79,0 mmol) Triphenylphosphin und 5,38 g (79,0 mmol) Imidazol. Unter Eiswasserkühlung fügt

man dann portionsweise über ca. 5 min 10,03 g (39,5 mmol) Iod zur Reaktionsmischung und rührt anschließend 1,5 h bei Umgebungstemperatur (23° C). Zur Aufarbeitung gießt man die Reaktionslösung in ca. 2 l einer 5-proz. wäßrigen Natriumthiosulfatlösung, die auf +5° C gekühlt wurde und extrahiert mit Ethylacetat. Nach Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat 9:1 erhält man 17,0 g (87,2% d. Th.) des Iodids als farbloses Öl. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 0,80 ppm (s, 3H, H-18); 0,88 (s, 9H, Si-tBu); 0,92 u. 2,00 (2s, je 3H, Ketal-Me); 3,41 – 3,74 (m, 7H, CH<sub>2</sub>I, CH<sub>2</sub>O, H-17); 4,50 (s, 1H, 5α-OH); 5,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-11).

- d. 17β-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3,3-(2,2-dimethyl-trimethylenedioxy)-19-iod-androsta-5,9(11)-dien (5a) und 17β-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3,3-(2,2-dimethyl-trimethylenedioxy)-19-iod-androsta-4,9(11)-dien (5b)

Das unter Beispiel 1c erhaltene Produkt (16,95 g, 26,9 mmol) wird in 85 ml Pyridin gelöst. Unter Eiswasserkühlung tropft man über ca. 15 min 3,91 ml (53,8 mmol) Thionylchlorid hinzu und rührt 45 min unter Eiswasserkühlung nach. Die so entstandene gelbe Suspension wird in ca. 1 l eines Gemisches aus gesättigter Kochsalzlösung (500 ml) und gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung eingerührt und mit Ethylacetat extrahiert. Das nach Trocknung der EE-Extrakte über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und dem Einengen erhaltene Rohprodukt wird zur Entfernung von Pyridinresten mehrfach in Toluol aufgenommen und im Vakuum eingengt. Auf diese Weise erhält man 14,85 g eines Rohgemisches der isomeren Dehydratisierungsprodukte, das ohne weitere Reinigung zur Folgereaktion verwendet wird.

- e. 17β-Hydroxy-19-iod-androsta-4,9(11)-dien-3-on (6)

Eine Lösung von 14,85 g (24,3 mmol) des unter 1d erhaltenen Isomerengemisches in 325 ml Dichlormethan und 32 ml Wasser wird nach Zugabe von 64,6 ml (870 mmol) Trifluoressigsäure 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 200 ml Dichlormethan verdünnt, mit gesättigter Kochsalzlösung und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat 1:1 chromatographiert und liefert nach Umkristallisation des Hauptprodukts aus Diisopropylether/Ethylacetat 6,62 g (66,1%

d. Th.) der Titelverbindung vom Smp. 146<sup>0</sup> C (Zers.),  $[\alpha]_D -2,0^0$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 0,510). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0,87 ppm (s, 3H, H-18); 3,56 (AB-q, J = 12 u. 4 Hz, 2H, H-19); 3,78 (t, J = 9 Hz, 1H, H-17); 5,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-11); 5,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H, H-4).

### Beispiel 2: 19-Brom-17 $\beta$ -hydroxy-androsta-4,9(11)-dien-3-on

In Analogie zur Verfahrensweise gemäß Beispiel 1 erhält man bei Verwendung von elementarem Brom anstelle von Iod auf der Stufe 1c nach Wasserabspaltung (analog Beispiel 1d) und Säurebehandlung (Beispiel 1e) die Titelverbindung vom Schmp. 149<sup>0</sup> C (Zers.),  $[\alpha]_D +20,4^0$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 0,509). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0,80 ppm (s, 3H, H-18); 3,64 (s, 2H, H-19); 3,77 (t, J = 8 Hz, 1H, H-17); 5,64 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-11); 5,89 (d, J = 1 Hz, 1H, H-4).

### Beispiel 3 : 17 $\beta$ -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3-oxo-2'*H*,5'*H*-thieno[3',4':5,10]-5 $\beta$ -estr-9(11)-en-2' $\xi$ -carbonsäuremethylester

#### a. 17 $\beta$ -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-19-iod-androsta-4,9(11)-dien-3-on (8)

Eine Reaktionslösung, bestehend aus 7,36 g (17,9 mmol) 17 $\beta$ -Hydroxy-19-iod-androsta-4,9(11)-dien-3-on, 7,48 g (110 mmol) Imidazol und 9,72 ml (32,1 mmol) tert.-Butyldimethylchlorsilan (3,3M in Hexan) in 40 ml DMF wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und wie üblich (Beispiel 1a) aufgearbeitet. Man erhält 8,95 g (95% d. Th.) des Silylethers. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0,82 ppm (s, 3H, H-18); 0,90 (s, 9H, Si-tBu); 3,57 (t, J = 11 Hz, 2H, H-19); 3,68 (t, J = 9 Hz, 1H, H-17); 5,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-11); 5,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H, H-4).

#### b. 17 $\beta$ -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3-oxo-2'*H*,5'*H*-thieno[3',4':5,10]-5 $\beta$ -estr-9(11)-en-2' $\xi$ -carbonsäuremethylester

Zu einer Suspension von 1,38 g (46,1 mmol) Natriumhydrid (80% in Öl) in 92,5 ml Dimethylformamid tropft man unter Eiswasserkühlung innerhalb von 3 min 2,92 ml (32,2 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester und rührt weitere 15 min. Danach gibt

man tropfenweise eine Lösung von 8,95 g (17,7 mmol) 17 $\beta$ -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-19-iod-androsta-4,9(11)-dien-3-on in 111 ml DMF hinzu und rührt 3 h bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung gießt man in eiskalte gesättigte NH<sub>4</sub>-Cl-Lösung und extrahiert mit Ethylacetat. Nach Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat 3:1 erhält man 7,08 g (79,2% d. Th.) der Titelverbindung als Isomerengemisch an C-2'. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 2'(R)-Isomeres):  $\delta$  = 0,62 ppm (s, 3H, H-18); 0,89 (s, 9H, Si-tBu); 3,42 u. 3,68 (2d, J = 10 Hz, je 1H, H-19); 3,70 (t, J = 9 Hz, 1H, H-17); 3,75 (s, 3H, COOMe); 4,01 (s, 1H, H-2'); 5,83 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-11).

**Beispiel 4: 5-[2-(2-Pyrimidylsulfanyl)-ethyl]-5 $\beta$ -androst-9(11)-en-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol (16)**

- a. 17 $\beta$ -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3 $\beta$ -hydroxy-2'*H*,5'*H*-thieno[3',4':5,10]-5 $\beta$ -estr-9(11)-en-2' $\xi$ -carbonsäuremethylester (10)

Zu einer Lösung von 3,20 g (6,34 mmol) des unter Beispiel 3b erhaltenen Isomerengemisches in 69 ml THF gibt man portionsweise unter Eiswasserkühlung 4,36 g (17,1 mmol) Lithium-tri-tert.-butoxyaluminiumhydrid. Nach Zugabe rührt man 3 h bei Raumtemperatur, zersetzt überschüssiges Reduktionsmittel durch vorsichtige Zugabe von ca. 15 ml Wasser, filtriert über Celite, gießt das Filtrat in ca. 300 ml 5-proz. wäßrige Ammoniumchloridlösung und extrahiert mit Ethylacetat. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat 2:1 chromatographiert und liefert 2,35 g (73,1% d. Th.) des Reduktionsprodukts.

- b. 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Bis-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-2'*H*,5'*H*-thieno[3',4':5,10]-5 $\beta$ -estr-9(11)-en-2' $\xi$ -carbonsäuremethylester (11)

Aus 2,35 g (4,64 mmol) des unter 4a erhaltenen Reduktionsprodukts, 2,41 g (35,4 mmol) Imidazol und 3,14 ml (10,4 mmol) einer 3,3M Hexanlösung von tert.-Butyldimethylchlorsilan in 10,2 ml DMF erhält man unter den Bedingungen des Beispiels 2a 2,67 g (92,6% d. Th.) des Silylethers.

- c. 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Bis-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-2'*H*,5'*H*-thieno[3',4':5,10]-5 $\beta$ -estr-9(11)-en-2' $\xi$ -methanol (12)

Zu einer Suspension von 193 mg (5,09 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 5,4 ml THF tropft man unter Eiswasserkühlung eine Lösung von 2,67 g (4,50 mmol) des unter Beispiel 4b erhaltenen Produkts in 12,3 ml THF. Man rührt 2,5 h unter Eiswasserkühlung, zersetzt dann überschüssiges  $\text{LiAlH}_4$  durch vorsichtige Zugabe von 2 ml Wasser, rührt weitere 30 min bei Raumtemperatur, filtriert über Celite, wäscht den Filtrückstand mit THF und Ethylacetat, nimmt das Filtrat in ca. 300 ml Wasser auf und trennt die Ethylacetatphase ab. Nach gründlicher Nachextraktion der wäßrigen Phase mit Ethylacetat, vereinigt man die EE-Extrakte, trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und engt ein. Das so erhaltene Rohprodukt (2,36 g, 100% d. Th.) wird ohne weitere Reinigung in die Folgestufe eingesetzt.

Zu analytischen Zwecken wird eine Probe des Rohprodukts aus Ethanol umkristallisiert. Auf diese Weise kann das **2'(R)**-Isomere rein erhalten werden. Smp.  $177^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D +16,3^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $C = 0,516$ ).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 0,62$  ppm (s, 3H, H-18); 0,88 u. 0,90 (2s, je 9H, Si-tBu); 2,25 u. 3,22 (2d,  $J = 10$  Hz, je 1H, H-19); 3,65 (t,  $J = 9$  Hz, 1H, H-17); 3,70 u. 3,87 (2m, je 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 4,06 (s(br), 1H, H-3); 4,95 (q,  $J = 6$  u. 2 Hz, 1H, H-2'); 5,59 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H-11).

d. 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Bis-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-5-(2-hydroxyethyl)-5 $\beta$ -androst-9(11)-en (13)

Eine Suspension von 2,36 g (3,98 mmol) des voranstehend erhaltenen Produkts und 10 g Raney-Nickel in 92 ml Ethanol wird 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung mit 100 ml Dichlormethan versetzt und über Celite filtriert. Der Filtrückstand wird gründlich mit Dichlormethan gewaschen. Nach dem Einengen des Filtrats verbleibt ein Rohprodukt von 2,36 g, das über Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat chromatographiert wird. Die Hauptfraktion liefert 1,88 g (83,9% d. Th.) des kristallinen Entschwefelungsprodukts.

e. 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Bis-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-5-(2-iodethyl)-5 $\beta$ -androst-9(11)-en (14)

Unter den Bedingungen des Beispiels 1c erhält man aus 1,88 g (3,34 mmol) des unter 4d gebildeten Alkohols, 2,24 g (8,53 mmol), 580 mg (8,53 mmol) Imidazol und 1,09 g (4,29 mmol) Iod in 24,3 ml THF nach analoger Durchführung und



Aufarbeitung 1,85 g (82,3% d. Th.) des Iodids.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 0,64 ppm (s, 3H, H-18); 0,88 u. 0,93 (2s, je 9H, Si-tBu); 0,99 (s, 3H, H-19); 3,20 u. 3,42 (2m, je 1H,  $\text{CH}_2\text{I}$ ); 3,63 (t,  $J$  = 9 Hz, 1H, H-17); 4,05 (s(br), 1H, H-3); 5,42 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, H-11).

f. 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Bis-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-5-[2-(2-pyrimidylsulfanyl)-ethyl]-5 $\beta$ -androst-9(11)-en (15)

Eine Suspension von 111 mg (2,54 mmol) NaH (55% in Öl) in 5 ml DMF wird nach Zugabe von 199 mg (1,77 mmol) Pyrimidin-2-thiol 15 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend tropfenweise mit einer Lösung von 655 mg (0,97 mmol) des voranstehend erhaltenen Iodids in 6 ml THF und 6 ml Diethylether versetzt. Man rührt 21 h bei Umgebungstemperatur, gießt in eiskalte, gesättigte NaCl-Lösung und extrahiert mit Ethylacetat. Nach Chromatographie über Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat 9:1 erhält man 600 mg (93,8% d. Th.) des kristallinen Substitutionsprodukts.

g. 5-[2-(2-Pyrimidylsulfanyl)-ethyl]-5 $\beta$ -androst-9(11)-en-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol (16)

Eine Lösung von 590 mg (0,89 mmol) des unter Beispiel 4f erhaltenen Produkts in 26,1 ml THF wird nach Zugabe von 2,76 g (8,74 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid ( $\text{Bu}_4\text{NF} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ ) 8 h bei 60° C gerührt. Nach dem Abkühlen gießt man in gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und extrahiert mit Ethylacetat. Nach Chromatographie über Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat 4:1 und Umkristallisation des Hauptprodukts aus Ethanol/Diisopropylether erhält man 250 mg (67,5% d. Th.) der Titelverbindung vom Smp. 209° C,  $[\alpha]_D -27,4^\circ$  (MeOH,  $C$  = 0,507).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  = 0,59 ppm (s, 3H, H-18); 0,93 (s, 3H, H-19); 3,56 (m, 1H, H-17); 3,93 (s(br), 1H, OH); 4,30 (s(br), 1H, H-3); 4,40 (m, 1H, OH); 5,46 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, H-11); 7,17 (t,  $J$  = 5 Hz, 1H, H-5'); 8,60 (d,  $J$  = 5 Hz, 2H, H-4' u. H-6').

Bei Verwendung der entsprechenden Thiole werden nach dem Verfahren des Beispiels 4 weitere Endprodukte erhalten:

1. **5-[2-(Heptylsulfanyl)-ethyl]-5 $\beta$ -androst-9(11)-en-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol**, Schmp. 126<sup>0</sup> C (Hexan/Ethylacetat),  $[\alpha]_D +15,0^0$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 0,453).
2. **5-[2-[(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-sulfanyl]ethyl]-5 $\beta$ -androst-9(11)-en-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol**, Schmp. 212<sup>0</sup> (Hexan/Ethylacetat),  $[\alpha]_D +85,5^0$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 0,503). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0,69 ppm (s,3H,H-18); 1,01 (s,3H,H-19); 3,55 (s,3H,Nme); 3,74 (t,J = 8 Hz,1H,H-17); 5,48 (m,1H,H-11); 6,87 (d,J = 0,5 Hz,1H,imidazol-H); 7,00 (d,J = 0,5 Hz,1H,imidazol-H).
3. **5-[2-(Benzothiazol-2-yl)-sulfanyl]-5 $\beta$ -androst-9(11)-en-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol**,  $[\alpha]_D +99,0^0$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 0,5). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0,69 ppm (s,3H,H-18); 1,01 (s,3H,H-19); 4,18 (s,1H,H-3); 5,50 (m,1H,H-11); 7,27 (dd,J = 7,5 u. 8 Hz,1H,arom.-H); 7,41 (dd,J = 7,5 u. 8 Hz,1H,arom.-H); 7,73 (d,J = 0,5 Hz,1H,arom.-H); 7,88 (d,J = 7,5 Hz,1H,arom.-H).
4. **5-[2-(Thien-2-yl)-sulfanyl]ethyl-5 $\beta$ -androst-9(11)-en-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol**, Schmp. 156<sup>0</sup> C  $[\alpha]_D +3,0^0$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 0,47). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0,65 ppm (s,3H,H-18); 0,99 (s,3H,H-19); 2,75 (m,1H,CH<sub>2</sub>S); 3,08 (m,1H,CH<sub>2</sub>S); 3,72 (t,J = 8 Hz,1H,H-17); 4,06 (s(br),1H,H-3); 5,45 (m,1H,H-11); 6,95 (dd,J = 4 u. 7 Hz,1H,thienyl-H); 7,12 (dd,J = 1 u. 4 Hz,1H,thienyl-H); 7,32 (dd,J = 0,1 u. 7 Hz,1H,thienyl-H).

#### Beispiel 5: 5-Ethyl-5 $\beta$ -androst-9(11)-en-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol

Eine Lösung von 2,25 g (3,34 mmol) 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Bis-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-5-(2-iodethyl)-5 $\beta$ -androst-9(11)-en (Beispiel 4e) wird nach Zugabe von 50 mg Azobisisobutyronitril auf 80<sup>0</sup> C erwärmt und tropfenweise mit 2 ml Tributylzinnhydrid versetzt. Man rührt weitere 60 min bei 80<sup>0</sup> C und gießt nach dem Abkühlen in 150 ml einer 5-proz. wäßrigen Natriumfluorid-Lösung. Das nach Extraktion mit Ethylacetat erhaltene Rohprodukt wird unter den Bedingungen des Beispiels 1g mit Tetrabutylammoniumfluorid in THF behandelt. Nach Chromatographie erhält man 720 mg (67,8%) der Titelverbindung vom Schmp. 165<sup>0</sup> C (Hexan/Ethylacetat),  $[\alpha]_D +18,8^0$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 0,493).

#### Beispiel 6: 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Dihydroxy-5 $\beta$ -androst-9(11)-en-5-propanitril

a. 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Bis-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-5 $\beta$ -androst-9(11)-en-5-propanitril

Eine Suspension von 2,23 g (3,31 mmol) 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Bis-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-5-(2-iodethyl)-5 $\beta$ -androst-9(11)-en (Beispiel 4e) und 948 mg (15,11 mmol) KCN in 48 ml DMF wird 36 Std. bei 60 $^{\circ}$  C unter Argon gerührt. Nach dem Abkühlen gießt man in eiskalte 1N NaOH-Lösung und extrahiert mit Dichlormethan. Nach Chromatographie des Rohprodukts über Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat erhält man 1,56 g (75,5% d.Th.) des Nitrils vom Schmp. 194-195 $^{\circ}$  C (Hexan),  $[\alpha]_D +15,0^{\circ}$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 0,5).

a. 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Dihydroxy-5 $\beta$ -androst-9(11)-en-5-propanitril

Eine Lösung von 300 mg (0,52 mmol) des voranstehenden Nitrils in 30 ml THF wird nach Zugabe von 2,67 g (10,3 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid 2 Std. bei 60 $^{\circ}$  C gerührt und unter den Bedingungen des Beispiels 1g aufgearbeitet. Man erhält nach Kristallisation aus Hexan/Ethylacetat 140 mg (77,8%) vom Schmp. 203 $^{\circ}$  C,  $[\alpha]_D +20,9^{\circ}$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 0,496).  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0,69 ppm (s,3H,H-18); 1,01 (s,3H,H-19); 2,52-2,75 (m,2H,CH<sub>2</sub>CN); 3,73 (t,J = 8 Hz,1H,H-17); 4,10 (s(br),1H,H-3); 5,48 (m,1H,H-11).

**Beispiel 7: 17 $\beta$ -Hydroxy-6 $\beta$ ,19-cycloandrosta-4,9(11)-dien-3-on**

a. 17 $\beta$ -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-6 $\beta$ ,19-cycloandrosta-4,9(11)-dien-3-on (18)

Eine Suspension von 650 mg (14,9 mmol) NaH (55% in Öl) in 30 ml DMF wird bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 3,00 g (5,70 mmol) 17 $\beta$ -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-19-iod-androsta-4,9(11)-dien-3-on (8) in 35 ml DMF und 6,5 ml Diethylether versetzt. Man rührt 2,5 h bei 25 $^{\circ}$  C, gießt danach in eiskalte, gesättigte NaCl-Lösung und extrahiert mit Ethylacetat. Nach chromatographischer Reinigung erhält man 1,98 g (79,2% d. Th.) kristallines 17 $\beta$ -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-6 $\beta$ ,19-cycloandrosta-4,9(11)-dien-3-on.

b. 17 $\beta$ -Hydroxy-6 $\beta$ ,19-cycloandrosta-4,9(11)-dien-3-on (19)

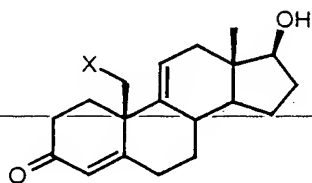
Eine Lösung von 680 mg (1,33 mmol) des voranstehend erhaltenen Produkts und 4,09 g (13,0 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid ( $\text{Bu}_4\text{NF} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ ) wird 2 h bei  $60^\circ \text{C}$  gerührt. Nach Aufarbeitung analog Beispiel 3g und Chromatographie des Rohprodukts über Kieselgel mit Ethylacetat erhält man 370 mg (97,8% d. Th.) der Titelverbindung. Umkristallisation einer Probe aus Hexan/Ethylacetat liefert farblose Kristalle vom Smp.  $176-179^\circ \text{C}$ ,  $[\alpha]_D -232,9^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0,502$ ).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 0,80$  ppm (s, 3H, H-18); 3,78 (t,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 1H, H-17); 5,60 (m, 2H, H-4 u. H-11).

**Beispiel 8: 6 $\beta$ ,19-Cycloandrost-4,9(11)-dien-3,17-dion**

Eine Lösung von 450 mg (1,58 mmol) des unter Beispiel 7b erhaltenen Alkohols wird unter Eiswasserkühlung tropfenweise mit 0,98 ml Jones-Reagenz versetzt und 60 min bei Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend gießt man in 5-proz. wäßrige Natriumthiosulfatlösung und extrahiert mit Ethylacetat. Nach Chromatographie an Kieselgel und Kristallisation aus Hexan/Ethylacetat erhält man 138 mg (30,9%) des Ketons vom Schmp.  $139^\circ \text{C}$ ,  $[\alpha]_D -109,2^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0,511$ ).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 0,95$  ppm (s, 3H, H-18); 3,33 (t,  $J = 6 \text{ Hz}$ , 1H, H-6); 5,64 (m, 2H, H-4, H-11).

Patentansprüche:

1. 17 $\beta$ -Hydroxy-19-halogen-androsta-4,9(11)-dien-3-one der allgemeinen Formel I,



I

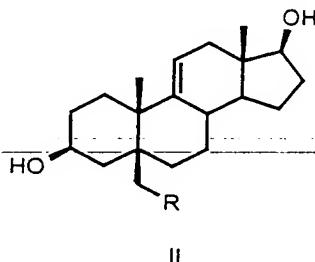
in der X = einen Halogen- oder Radiohalogenrest darstellt.

2. 17 $\beta$ -Hydroxy-19-halogen-androsta-4,9(11)-dien-3-one nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X = Br, I,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{82}\text{Br}$ , oder  $^{77}\text{Br}$  bedeutet.
3. 17 $\beta$ -Hydroxy-19-halogen-androsta-4,9(11)-dien-3-one nach einem der Ansprüche 1 oder 2 gekennzeichnet durch  
17 $\beta$ -Hydroxy-19-iod-androsta-4,9(11)-dien-3-on,  
17 $\beta$ -Hydroxy-19- $^{125}\text{I}$ -iod-androsta-4,9(11)-dien-3-on oder  
19-Brom-17 $\beta$ -hydroxy-androsta-4,9(11)-dien-3-on.
4. Verfahren zur Herstellung von 17 $\beta$ -Hydroxy-19-halogen-androsta-4,9(11)-dien-3-onen der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man ausgehend vom 3,3-(2,2-Dimethyl-trimethyldendioxy)-10 $\beta$ -formyl-androst-9(11)-en-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol
- a) die C-17 $\beta$ -Hydroxygruppe durch Silylierung schützt,
  - b) die 10 $\beta$ -Formylgruppe zur C-19-Hydroxy-Verbindung reduziert,
  - c) das so entstandene 17 $\beta$ -silylierte-3,3-(2,2-Dimethyl-trimethyldendioxy)-androst-9(11)-en-5 $\alpha$ ,19-diol mit elementarem Halogen oder Radiohalogen, ausgewählt aus Br oder I, zum 17 $\beta$ -silylierten-3,3-(2,2-Dimethyl-trimethyldendioxy)-19-halogen-androst-9(11)-en-5 $\alpha$ -ol umsetzt,
  - d) Wasser abspaltet und

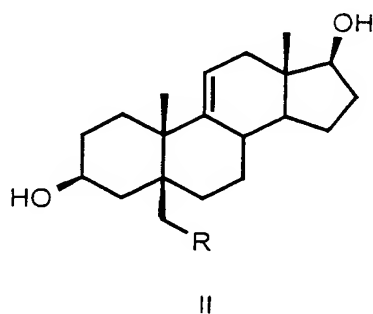
- e) das so entstandene Isomerengemisch aus 17 $\beta$ -silyliertem-3,3-(2,2-Dimethyl-trimethyldioxy)-19-halogen-androsta-5,9(11)-dien und 17 $\beta$ -silyliertem-3,3-(2,2-Dimethyl-trimethyldioxy)-19-halogen-androsta-4,9(11)-dien mit einer starken Protonensäure zur Bildung der Zielverbindungen I versetzt.

- 
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Reduzierung zur C-19-Hydroxy-Verbindung mit Natriumborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid erfolgt.
  6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Halogen oder Radiohalogen in geringem Überschuß zugesetzt wird.
  7. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Wasserabspaltung unter Standardbedingungen, vorzugsweise mit Thionylchlorid/Pyridin erfolgt.
  8. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß als starke Protonensäure Trifluoressigsäure, Schwefelsäure oder Methansulfonsäure eingesetzt wird.
  9. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 als Diagnostika.
  10. Verwendung nach Anspruch 9 zur bildlichen Darstellung der Prostata und zur Früherkennung pathophysiologischer Veränderungen derselben.
  11. Verwendung der nichtmarkierten Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 als Ausgangsprodukte zur Herstellung von 5 $\beta$ -substituierten Androst-9(11)-enen der allgemeinen Formel II mit dem Rest R in der Bedeutung von:  $R = -(CH_2)_n-CH_2-R^1$ ,  $-(CH_2)_n-CH_2-OR^1$ ,  $-(CH_2)_n-CH_2-OCOR^1$ ,  $-(CH_2)_n-CH_2-SR^1$ ,  $-(CH_2)_n-CH_2-NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_n-CHO$ ,  $-(CH_2)_n-CN$  worin n die Werte von 0-5 annehmen kann und die Reste  $R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder

ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 18 C-Atomen stehen, wobei dieser Rest gegebenenfalls zusätzliche funktionelle Gruppen und carbocyclische oder heterocyclische Ringelemente enthalten kann.



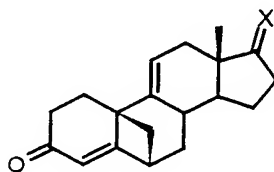
12. Verbindungen der allgemeinen Formel II mit dem Rest R in der Bedeutung von: R =  $-(CH_2)_n-CH_2-R^1$ ,  $-(CH_2)_n-CH_2-OR^1$ ,  $-(CH_2)_n-CH_2-OCOR^1$ ,  $-(CH_2)_n-CH_2-SR^1$ ,  $-(CH_2)_n-CH_2-NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_n-CHO$ ,  $-(CH_2)_n-CN$  worin n die Werte von 0-5 annehmen kann und die Reste  $R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 18 C-Atomen stehen, wobei dieser Rest gegebenenfalls zusätzliche funktionelle Gruppen und carbocyclische oder heterocyclische Ringelemente enthalten kann.



13. Verfahren zur Herstellung von 5 $\beta$ -substituierten Androst-9(11)-enen der allgemeinen Formel II gemäß Anspruch 12 durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel I zum 17 $\beta$ -Silylether Ia und weiterer Umsetzung mit Mercaptoessigsäuremethylester zur Bildung des 17 $\beta$ -silylierten-3-oxo-2' $H$ ,5' $H$ -thieno[3',4':5,10]-5 $\beta$ -estr-9(11)-en-2' $\xi$ -carbonsäuremethylesters, der dann nach an sich bekannten Verfahren analog Schema 2 zu den Zielverbindungen der Formel II umgesetzt wird.

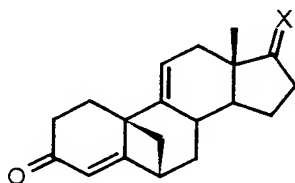
14. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel II gemäß Anspruch 12 zur Therapie Androgen-abhängiger Erkrankungen.

15. Verwendung der nichtmarkierten Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 als Ausgangsprodukte zur Herstellung von 6 $\beta$ ,19-Cycloandrostadienen der allgemeinen Formel III, worin X = O oder die Gruppierung 17 $\beta$ -OR, 17 $\alpha$ -H ist, mit R in der Bedeutung von H, C1-C10-Alkyl, C1-C10-Acyl, wobei sich der Acylrest von einer aliphatischen oder aromatischen Carbonsäure ableitet.



III

16. 6 $\beta$ ,19-Cycloandrostadiene der Formel III



III

worin

X = O oder die Gruppierung 17 $\beta$ -OR, 17 $\alpha$ -H ist, mit R in der Bedeutung von H, C1-C10-Alkyl, C1-C10-Acyl, wobei sich der Acylrest von einer aliphatischen oder aromatischen Carbonsäure ableitet.

17. Verfahren zur Herstellung der 6 $\beta$ ,19-Cycloandrostadiene der Formel III gemäß Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel I zum 17 $\beta$ -Silylether Ia umgesetzt und dieser mit einer nicht-nukleophilen Base in einem Lösungsmittel behandelt und anschließend der Silylether unter Erhalt eines Cyclosteroids der allgemeinen Formel III wieder abgespalten und



dieses gewünschtenfalls anschließend durch Standardverfahren wie Veresterung, Veretherung, Oxidation in weitere Verbindungen der allgemeinen Formel III umgewandelt wird.

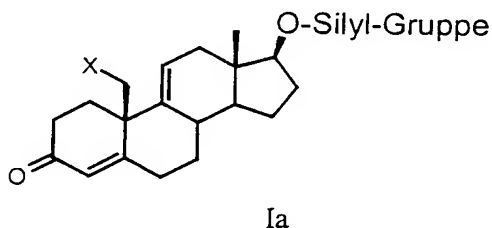
18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß mit Natriumhydrid, Triethylamin, Fluorid als nicht-nukleophiler Base behandelt wird.

19. Verfahren nach Anspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Basenbehandlung in einem aprotischen Lösungsmittel erfolgt.

20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß das aprotische Lösungsmittel THF oder DMF ist.

21. Verwendung der 6 $\beta$ ,19-Cycloandrostadiene der allgemeinen Formel III gemäß Anspruch 16 als Aromatase- und 5 $\alpha$ -Reduktasehemmer.

22. 17 $\beta$ -Silylether der allgemeinen Formel Ia,



in der X = Halogen, ausgewählt aus Br oder I bedeutet,

23. 17 $\beta$ -Silylether nach Anspruch 22 gekennzeichnet durch die 17 $\beta$ -(tert.-Butyltrimethylsilyloxy)-19-halogen-androsta-4,9(11)-dien-3-one, vorzugsweise  
17 $\beta$ -(tert.-Butyltrimethylsilyloxy)-19-iod-androsta-4,9(11)-dien-3-on,  
17 $\beta$ -(tert.-Butyltrimethylsilyloxy)-19-brom-androsta-4,9(11)-dien-3-on.

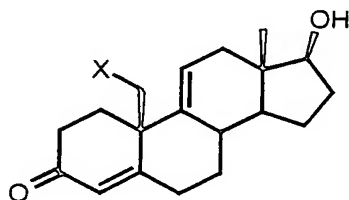
24. Pharmazeutische Mittel enthaltend mindestens ein Derivat der allgemeinen Formeln I, II oder III und in der Galenik übliche, physiologisch verträgliche Hilfs- oder Trägerstoffe.

---

## Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue C-19-halogensubstituierte Steroide der Androst-9(11)-en-Reihe, nämlich 17 $\beta$ -Hydroxy-19-halogen-androsta-4,9(11)-dien-3-one der allgemeinen Formel I,

---



und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Des weiteren ist die Verwendung der neuen radiohalogen-markierten Verbindungen der Formel I, als Radiopharmaka Gegenstand der Erfindung sowie die Verwendung der nichtmarkierten Verbindungen der Formel I als Ausgangsprodukte zur Herstellung von neuen biologisch wirksamen 5 $\beta$ -substituierten Androst-9(11)-enen der allgemeinen Formel II und der neuen 6 $\beta$ ,19-Cycloandrostadiene der Formel III sowie Verfahren zu deren Herstellung und ihre Verwendung.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**